

溝木 智子¹⁾
ミヅキ トモコ日浅 芳一²⁾
ヒサシ ヨシフミ宮崎晋一郎²⁾
ミヤザキ シンイチロウ小倉 理代²⁾
オウラ リョウ宮島 等²⁾
ミヤジマ ヒロ福村 好晃³⁾山下 理子⁴⁾藤井 義幸⁴⁾

- 1) 徳島赤十字病院 研修医
- 2) 徳島赤十字病院 循環器科
- 3) 徳島赤十字病院 心臓血管外科
- 4) 徳島赤十字病院 病理部

要 旨

マルファン症候群の発生頻度は1～2万人に1人であり、75%は常染色体優性遺伝を示すが、残り25%は遺伝子の突然変異によって発症する。今回私たちは典型的なマルファン症候群と思われる近親者がいなく、心不全を契機にマルファン症候群と診断された症例を経験したので報告する。患者は31歳男性。身長186cm、体重55.8kg。10歳時に漏斗胸手術を施行した既往がある。家族にマルファン症候群の診断基準を満たすような者はいない。労作時の呼吸困難を自覚し増悪するため来院した。心電図では心房細動、左室心肥大、胸部写真にて脊椎側彎、心拡大および肺うっ血を認めた。入院のうえ心不全治療後にベントール手術を施行した。家族歴がなくてもマルファン症候群に特徴的な体格を有する場合は、心血管系の精査により嚴重に経過をみていく必要がある。

キーワード：マルファン症候群、心不全、ベントール手術

はじめに

マルファン症候群は骨格、肺、眼、心血管、硬膜といたった多くの臓器に症状がでる結合組織疾患である。発生頻度は10,000～20,000人に1人であり、75%は常染色体性優性遺伝であり、残り25%は遺伝子FBN1やTGFB2の突然変異により発生する孤発性である¹⁾。我々は、マルファン症候群に特徴的な身体所見を呈していたが、心不全を契機に診断された孤発性マルファン症候群の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：31歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：10歳時 漏斗胸手術。

家族歴：マルファン症候群といわれた者はいない。

現病歴：2005年3月頃より労作時の呼吸困難を自覚し

ていた。4月頃より呼吸困難が増強するため、4月21日に当科外来を受診し心不全にて入院となった。

入院時現症：身長186cm、体重55.8kg。BMI16.2と痩せ型高身長であった。血圧126/61mmHg、脈拍120/min不整、体温36.9℃。身体所見では眼結膜黄疸なく、眼瞼結膜貧血なし、聴診では胸骨左縁第3肋間にIV/VIの拡張期逆流性雑音を聴取し、両側下肺に軽度湿性ラ音を聴取した。腹部は平坦で肝脾は触知せず、下腿浮腫は認めなかった。

血液検査：入院時の一般検査成績を表1に示す。AST39U/L、ALT43U/L、総ビリルビン1.3mg/dlとトランスアミナーゼ、総ビリルビンの軽度上昇とHCV抗体陽性を認めた。

家系図：少なくとも3親等までに高身長、弁膜症、突然死を指摘された者はいなかった(図1)。

心電図検査：心拍数115/分の心房細動、左室肥大所見を認めた(図2)。

胸部X線写真：脊椎側彎、心胸比64%と拡大を認め、軽度の肺うっ血がみられた。

容姿：痩せ型高身長で、指端長196cm、身長186cmと指端長/身長は1.05であった。指が細長く“くも状指”を呈しており、第一指を包み込むようにして握ると尺側に第一指の指先がとびでる“母指徴候”がみられた(図3)。

心エコー：びまん性に左室壁運動低下しており、左室短縮率は18%と心機能は低下していた。左房の軽度拡大と拡張期71mm/収縮期59mmと左室の中等度拡大、上行大動脈は径74mmと拡大しており、重度の大動脈弁閉鎖不全、軽度僧帽弁閉鎖不全を認めた(図4)。

表1 血液検査結果

1. 末梢血	3. 血液生化学	4. 蛋白分画
Hb 14.1 g/dl	T-bil 1.3 mg/dl	TP 7.2 g/dl
RBC $471 \times 10^4 / \mu\text{l}$	AST 39 U/l	Alb 3.6 %
Hct 45.6 %	ALT 43 U/l	$\alpha 1\text{-gl}$ 2.7 %
Plt $19.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$	LDH 181 U/l	$\alpha 2\text{-gl}$ 7.7 %
WBC 5940 $/ \mu\text{l}$	ALP 138 U/l	$\beta\text{-gl}$ 8.5 %
neu 58.5 %	$\gamma\text{-GTP}$ 39 U/l	$\gamma\text{-gl}$ 21.0 %
eos 0.3 %	CK 78 U/l	5. 免疫血清
baso 0.8 %	BUN 13 mg/dl	CRP 0.1 mg/dl
mono 5.9 %	CRNN 0.8 mg/dl	HBs 抗原 (-)
lym 34.5 %	Na 141 mEq/l	HCV 抗体 (+)
	K 4.2 mEq/l	HCV-RNA 1B
	Cl 104 mEq/l	
	Ca 9.9 mg/dl	6. 尿
2. 止血凝固	FBS 90 mg/dl	蛋白 (-)
PT 14.0 秒	T-Chol 159 mg/dl	糖 (-)
APTT 29.3 秒		
Fib 184 mg/dl		

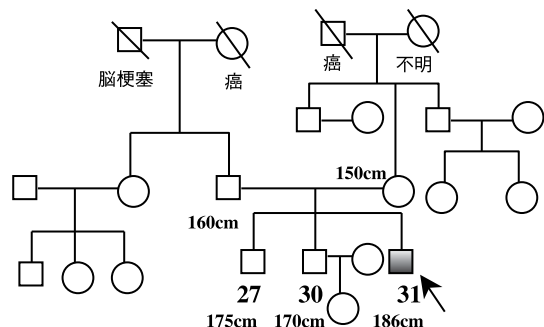


図1 家系図

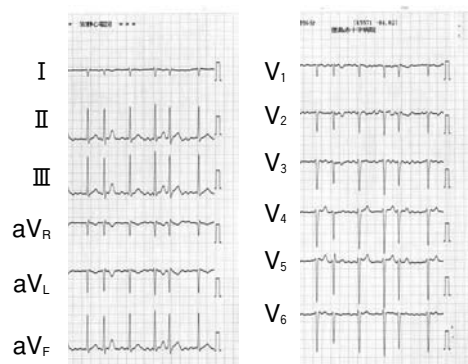
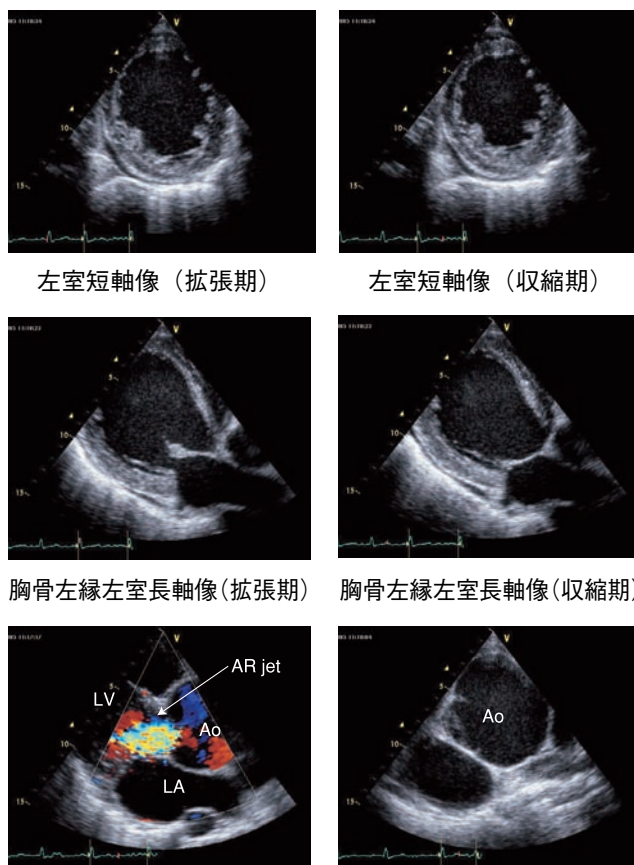


図2 心電図検査



図3 容姿

痩せ型高身長。指端長/身長は1.05ある。くも状指(右上)と母指徴候(右下)がみられた。



左室長軸断面像

左室短軸像(大動脈弁レベル)

図4 心エコー

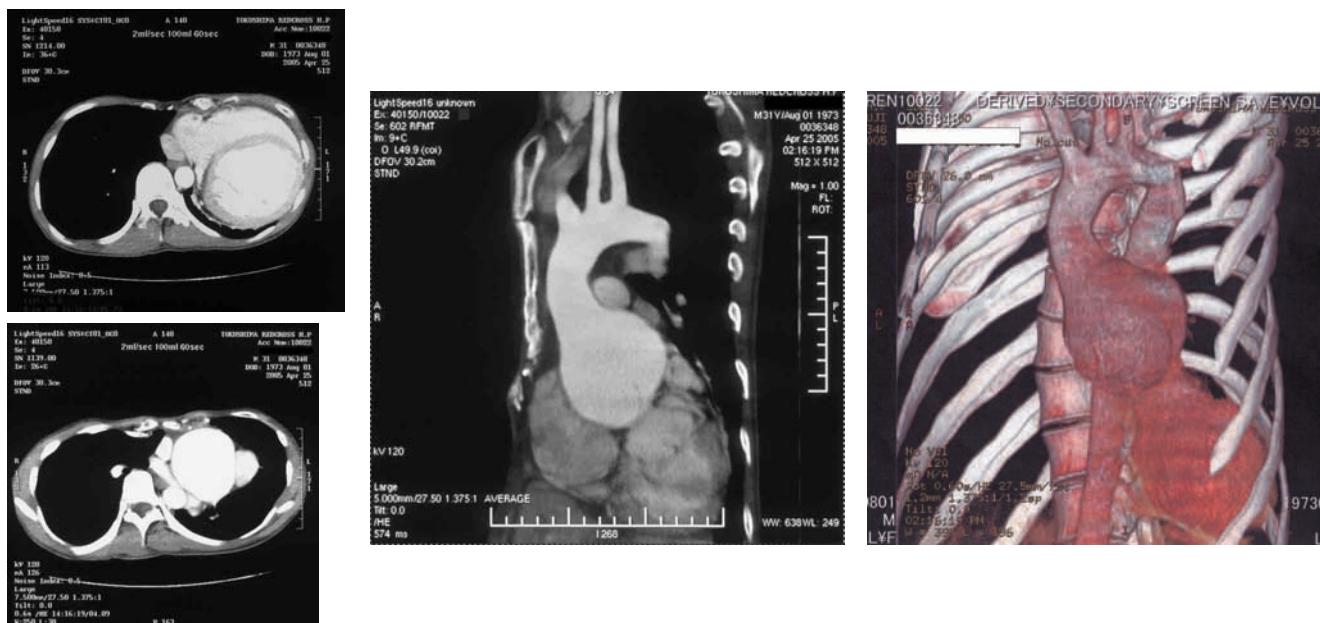


図5 胸部CT

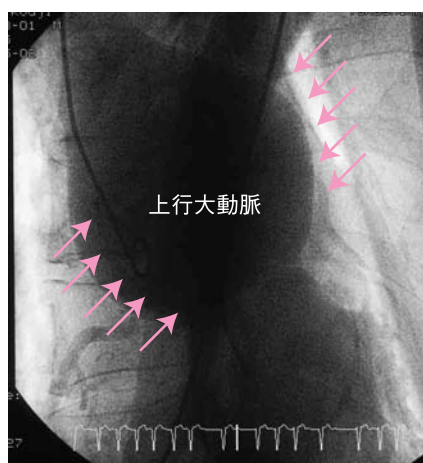
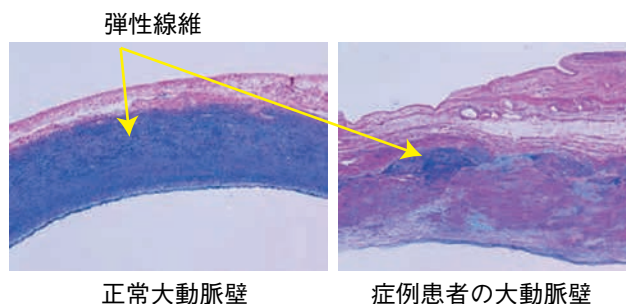


図6 大動脈造影所見



正常大動脈壁

症例患者の大動脈壁

図8 迅速組織診断

図の下側が大動脈の内腔に当たる。正常大動脈壁と比較し、症例患者の大動脈壁は中膜弾性線維が変性壊死し、走行が途絶する部分が見られた。

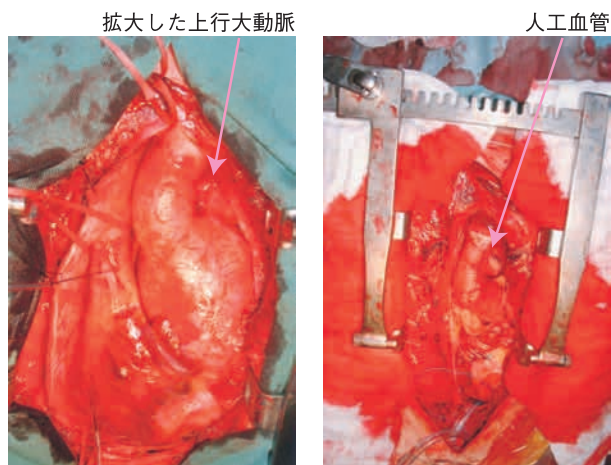


図7 術中所見

右 上行大動脈の拡張(↑)

左 人工血管置換(↑)

胸腹～骨盤部コンピューター断層撮影(CT): 径は7～8cmと上行大動脈の拡張があり、左室の拡大を認めた。心臓は左に変位しており、左下肺野の容量は減少していた。腹部に大動脈瘤などの異常腫瘍陰影は認めなかった。腰仙部の硬膜拡張を認めた(図5)。
入院後経過: 入院後、心不全に対してアムリノン点滴に加え、塩酸キナプリル5mg、利尿薬(フロセミド20mg+スピロラクトン25mg)内服にて加療開始した。また、心房細動に対しメチルジゴキシン0.1mg、血栓予防のためワルファリン内服投与を行い、トロンボテスト10～15%に調節した。第五病日に心不全は軽快した。心不全軽快後に大動脈、左室造影所見を行った。左室造影検査では、壁運動はびまん性に低下し、左室駆出率は53%であった。大動脈造影検査ではバル

サルバ洞は洋梨状に拡大し、sellers 分類Ⅲ～Ⅳ度の
大動脈弁逆流がみられた（図6）。右心カテーテル検
査では、肺動脈楔入圧 8 mmHg, 肺動脈圧25/10(15)
mmHg, 右室圧24/－3mmHg, 右房圧（2）mmHg,
大動脈圧100/56（70）mmHg, 脈拍数76/min, 心拍
出量3.75l/min と心不全所見はなく、心拍出量の軽度
低下を認めるのみであった。大動脈基部の拡張と大動
脈弁逆流症に対し、ベントール術を施行した(図7)。
術中大動脈病理組織は広汎な中膜弾性線維の変性壊死
を認め、マルファン症候群の血管病変に一致する所見
であった（図8）。術後経過は良好で、第22病日に退
院し、以降外来にて経過をみている。

考 察

本症例は、幼少時に漏斗胸に対する手術歴もあり、
マルファン症候群に特徴的な脊椎側湾や高身長といっ
た容姿を認めるものの、家族歴がなかったために、心
血管病変を指摘されることはなく、心不全の発症を契
機に診断されたマルファン症候群の1例である。

マルファン症候群の75%は常染色体優性に遺伝し、
残りの25%は遺伝子 FBN 1 や TGFBR 2 の突然変異
により発症するといわれている¹⁾。マルファン症候群
の発生頻度が10,000～20,000人に1人であるので、遺
伝子の突然変異により発症するマルファン症候群は
40,000～80,000人に一人の割合と考えられる。

マルファン症候群診断基準を表2に示す²⁾。本症例
は、大基準としては骨症状のうち①鳩胸②漏斗胸（手
術を要する）③指端長/身長比>1.05④手首サイン、
親指サイン⑤脊柱側湾>20°の5つの項目を満たし、
さらに、心血管症状①バルサルバ洞を含む上行大動脈
の拡大を認めた。また他臓器障害として硬膜の小基準
である CT 上腰仙部の硬膜拡張を認めた。以上よりマ
ルファン症候群と診断された。また、術中提出された
迅速組織診断でも、図8に示したように、ビクトリア・
ブルー－ヘマトキシリン（HE）染色で染められ通常
の HE 像のなかに弾性線維が青い色として認識される
が、正常組織のコントロールと比較し、症例患者の大
動脈では弾性線維が変性、壊死し、走行が途絶する像
が見られた。これは中膜弾性線維の変性壊死であり、

表2 マルファン症候群診断基準²⁾

家族歴がない場合	・家族歴や遺伝情報がない場合には2つ以上の臓器で大基準が満たされ、さらに別の臓器障害があること・マルファン症候群をきたすことが知られている突然変異が検出されている場合にはいずれかの臓器で大基準を1つ満たし、別の臓器の障害があること
家族歴がある場合	・家族歴で大基準が満たされ、ひとつの臓器で大基準を1つ満たし、別の臓器障害があること
骨（大基準） （大基準項目が4つ以上あれば骨の大基準を満たすとする）	・鳩胸・漏斗胸（手術を要する）・指端長/身長比>1.05・手首サイン、親指サイン・脊柱側湾>20°、または脊椎すべり症・肘の伸展制限<170°・内踝の内方偏位による扁平足・寛骨臼の内方への膨隆→大腿骨頭が骨盤ソケットに深くはまり込んだ状態
眼（大基準）	・水晶体脱臼
心血管（大基準）	・バルサルバ洞を含む上行大動脈の拡大（大動脈弁逆流の有無は問わない）・上行大動脈の解離
肺（大基準なし、小基準1つで肺の障害ありと判定）	・自然気胸・肺尖ブレイブ
皮膚（大基準なし、小基準1つで皮膚の障害ありと判定）	・萎縮線条（顕著な体重減少、妊娠、反復するストレスなどを伴わない）・反復するヘルニアまたは癒痕ヘルニア
硬膜	・腰仙部の硬膜拡張（CT または MRI）→脊髄嚢（硬膜）が髄液圧に耐えきれずに拡張すること
家族歴/遺伝情報	・この診断基準を満たす親、子、または同胞の存在・FBN 1 遺伝子の突然変異（マルファン症候群を起こしうる）の存在・明らかなマルファン症候群との関連が確立した FBN 1 遺伝子のハプロタイプが遺伝し存在すること

マルファン症候群で見られる典型的な変化である。この組織診断がさらに診断の裏づけとなった。

マルファン症候群の死因の多くは大動脈解離と動脈破裂である。大動脈解離の一番の原因は、大動脈拡張であり、大動脈基部と遠位弓部大動脈に好発する。マルファン症候群の大動脈拡張は進行速度が速く、さらに大動脈壁が弾性線維を欠き不安定であるため破裂の危険性が高い。このため、成人で上行大動脈径が50mm以下でも手術適応があると考えられている³⁾。症例患者は、大動脈解離はなかったが、大動脈基部径が70～80mm大と著明な拡張を認め、また大動脈弁輪拡張による重度大動脈弁逆流を伴っていたため、ベントール術が施行された。術前の心エコーでは拡張期71mm/収縮期59mmと左室の中等度拡大、左室駆出率36%と心機能低下を認めたが、心不全加療に加えベントール術施行後は拡張期62mm/収縮期45mmと左室は収縮しており、左室駆出率53%と心機能の改善を認めた。

マルファン症候群は全身の動脈の脆弱により、術後も動脈解離や破裂が発生する恐れもあり、12年にわたり経過観察中に全大動脈人工血管置換を行った例もある⁴⁾。ベントール術に合併する慢性期合併症として塞栓症、出血、弁不全、感染症、人工血管と血管縫合部の仮性瘤などに注意する必要もある。そのため今後は半年～一年に一度は心エコーやCTによる経過観察が必要であると思われる。

ま と め

家系にマルファン症候群に特異的な体型を呈する者がいなかったため、心不全の発症を契機に、マルファン症候群を診断し、心血管症状に対し加療行なった1例を経験した。マルファン症候群の多くは常染色体優性に遺伝するが、突然変異で発症することもあるため、家系にマルファン症候群を罹患した者がいなくても、特徴的な体型を有する場合は疑い精査する必要もあると考えられる。

文 献

- 1) Mizuguchi T, Gwenaelle C, Akiyama T et al: Heterozygous TGFBR 2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 36:855–860, 2004
- 2) De Paepe A, Devereux RB, Dietz HC et al: Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 62:417–426, 1996
- 3) R Erbel, F Alfonso, C Boileau et al: Diagnosis and management of aortic dissection. *Eur Heart J* 22:1642–1681, 2001
- 4) 吉田 誉, 元木達夫, 大谷享史, 他: 3 期的に手術を施行し全大動脈人工血管置換となった Marfan 症候群の 1 例. *徳島赤十字病院医学雑誌* 10:97–101, 2005

A Sporadic Marfan Syndrome Diagnosed with Appearance of Heart Failure

Tomoko MIZOKI¹⁾, Yoshikazu HIASA²⁾, Shinichiro MIYAZAKI²⁾, Riyo OGURA²⁾, Hitoshi MIYAZJIMA²⁾,
Yoshikazu OHARA²⁾, Kenichiro YUBA²⁾, Naoki SUZUKI²⁾, Takefumi TAKAHASHI²⁾, Shinobu HOSOKAWA²⁾,
Koichi KISHI²⁾, Ryuji OHTANI²⁾, Tatsuo MOTOKI³⁾, Homare YOSHIDA³⁾, Takashi OTANI³⁾,
Yosiaki FUKUMURA³⁾, Michiko YAMASHITA⁴⁾, Yoshiyuki FUJII⁴⁾

1) Division of Pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Cardiology, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Cardiovascular Surgery, Tokushima Red Cross Hospital

4) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

The frequency of Marfan syndrome is 1 in 10,000 to 20,000 individuals. 75% of them inherited as an autosomal dominant trait. 25% cases occurred with chromosomal mutations. We experienced case that he was not diagnosed as Marfan syndrome until occurring heart failure because his family didn't meet the clinical criteria. The patient was 31-year-old man. His height was 186cm, weight 55.8kg. When he was 10 years old, he had an operation on Pectus excavatum. None of his family satisfied the clinical criteria of Marfan syndrome. He suffered dyspnea on exertion and noted symptom increasing, and he consulted a doctor. His electrocardiogram was recognized reported atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy. His chest X-ray showed scoliosis, cardiomegaly and lung congestion. He was admitted to our hospital and treated for heart failure, and then operated Bentall's method. Even if the patient does not have family history, we must examine aortic disease associated with Marfan syndrome in the case he has typical physique.

Key words: Marfan syndrome, heart failure, bentall operation

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 11:85-90, 2006
